Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin.

Ein Fall chronischer Bromuralvergiftung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Zahnärztlichen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Zerline Unna

aus Hamburg.

Tag der Promotion: 20. Juli 1936

Druck von P. Detlev
Berlin-Wilmersdorf, Uhlandstr. 130
1936.

298

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. Magnus

Referent: Prof. Dr. Heubner.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Ein Fall chronischer Bromuralvergiftung.

Das Bromural wurde 1907 von Dr. Saam[1]) hergestellt und dann nach eingehender Prüfung im Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg in den Handel gebracht. In fast drei Jahrzehnten seines Gebrauches fand es wegen seiner geringen toxischen Wirkung häufige Anwendung als Schlafmittel, besonders bei Kindern, und als Beruhigungsmittel bei leichteren Erkrankungen. Als Beweis für die relative Ungiftigkeit des Bromurals diene der Verlauf zweier akuter Vergiftungsfälle.

E. Rieger[2]) berichtet von einer 54jährigen Frau, welche in selbstmörderischer Absicht 12 Bromuraltabletten = 3,6 g Bromural einnahm. Sie schlief daraufhin neun Stunden und erwachte ohne Beschwerden oder toxische Erscheinungen. In einem anderen Fall, den A. Müller[3]) mitteilt, nahm eine 34jährige Frau gegen Hitze und Herzklopfen 30 Tabletten à 0,3 g also 9 g Bromural. Nach 36stündigem tiefem Schlaf reagierte sie auf Anruf und nach weiteren vier Stunden war das Sensorium frei.

Ein völlig anderes Bild bietet die chronische Bromuralvergiftung. Ein Fall, der vor kurzem in der Charité behandelt wurde, gibt Veranlassung, näher auf dieses Krankheitsbild einzugehen und zu versuchen, es vom pharmakologischen Standpunkt aus zu beleuchten. Der 24jährige Patient G. v. R. wurde auf einen Anfall hin von seinem Arzt am 16. 8. 1933 zur stationären Behandlung in die Nervenklinik der Charité eingeliefert. Aus der Anamnese ergab sich folgendes: Der Patient hatte im Januar 1927 als Oberprimaner einen Anfall von Verdunkelung und Taumel. Daraufhin wurde ihm Bromural verordnet. Dieses nahm er seitdem und zwar bald in sehr hohen Dosen bis zu 30 und 40 Tabletten täglich, im letzten Jahr etwas weniger, schätzungsweise 10 bis 20 Tabletten am Tage. Er hatte dann drei Jahre lang keinen Anfall mehr. Dann fiel er in Gegenwart seiner Frau um, jedoch ohne Bewußtlosigkeit, bekam einen roten Kopf, eiskalte Hände

und Füße, Schweiß brach ihm aus und er zitterte am ganzen Körper. Das Elendigkeitsgefühl dauerte ungefähr eine Stunde. Im ganzen hatte der Patient bisher 4 bis 5 solcher Anfälle, den letzten im Frühjahr 1932. Die Frau des Patienten, die er ohne Wissen seiner Familie vor zwei Jahren geheiratet hat, gab an, daß er in der letzten Zeit 4 bis 6 Tabletten abends, außerdem tagsüber noch etwa 20 Tabletten Bromural genommen habe. Patient hatte das medizinische und das juristische Studium begonnen, aber beide nicht vollendet. Er war aktiv und sogar Erstchargierter im Corps, mußte aber später das Band zurückgeben. Ferner ist er sehr lügnerisch geworden, hat viele Schulden gemacht, wobei die großen Ausgaben für das Bromural eine Rolle spielten. Im übrigen ist er körperlich in jeder Beziehung gesund und leistungsfähig.

Vor seiner Einlieferung am 16. 8. 1933 blieb der Patient bis zum 29. 8. 1933 in der Nervenklinik. An diesem Tage wurde er zur II. Medizinischen Klinik verlegt, aus der er am 31. 8. frühmorgens in Anstaltskleidung entwich. Während seines Aufenthaltes in der Nervenklinik hatte er schon lebhaft den Wunsch nach sofortiger Entlassung geäußert und angekündigt, daß er dann sogleich wieder Bromural nehmen werde. In beiden Kliniken wurde eine dem sonstigen Habitus nicht ganz entsprechende Verfettung des Rumpfes beobachtet, was mit der Angabe der Ehefrau über sehr starke Nahrungsaufnahme übereinstimmt. Das übermäßige Essen des Patienten wird ebenso wie sein unmäßiges Autofahren als Folge eines neurotischen Zwanges aufgefaßt. Die Röntgenaufnahme des Schädels zeigt eine Aufhellungslinie in der linken Schläfenschuppe, die als Rest einer früheren Fraktur gedeutet wird.

Um einige Klarheit über diesen Fall zu erhalten, sollte die chemische Untersuchung der Körperflüssigkeiten durchgeführt werden. Zu diesem Zweck wurden 1 Liter Harn, 8,86 g Blut und 6,77 g Liquor an das Pharmakologische Institut übersandt. Die Untersuchung wurde dort unter Leitung von Herrn Professor Heubner durch Herrn Dr. F. Grabe vorgenommen.

Jede Bromuralzufuhr war nach Aufnahme des Patienten in die Klinik abgebrochen worden. Blut- und Lumbalflüssigkeit wurden 40 Stunden nach Einnahme der letzten Bromuraldosis entnommen, der Urin stammte von etwa 30 Stunden, während des 4. und 5. Tages nach dieser Dosis.

Die Untersuchung wurde folgendermaßen durchgeführt: Blut, Harn und Liquor wurden wiederholt mit Aether extrahiert, da etwa vorhandenes Bromural in diesem zurückbleibt. Der Aether wurde nach dem Trocknen abgedampft, und die erhaltenen Rückstände der Mikrosublimation bei 120° unterworfen. Nur der Harn ergab ein Sublimat. Dieses konnte aber nicht als Bromural anerkannt werden. Es bestand ausschließlich aus Harnstoff. Nun erfolgte die Analyse der Flüssigkeiten auf Chlorid und Bromid nach der Methode von Meyer-Nobel[4]). Zu diesem Zwecke wurden sie zuerst unter Zusatz von Kaliumhydroxyd auf dem Wasserbade eingedampft, die Rückstände vorsichtig verkohlt, verascht, darauf mit heißem Wasser aufgenommen und schließlich auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt. Die zu untersuchende Lösung wurde nun in zwei Teile geteilt. Im ersten Teil wurde das Gesamthalogen nach Volhard bestimmt. Dem zweiten Teil wurde reichlich Kaliumpermanganat und Kaliumbisulfat zugesetzt, da bei dieser Reaktion das Brom quantitativ frei wird, welches dann mittels durchgeleiteter Luft verjagt wurde. Danach wurde mit Mohr'schem Salz entfärbt und der zweite Teil der Lösung, der jetzt vom Brom befreit war, ebenfalls nach Volhard titriert. Aus der Differenz der beiden Titrationen wurde der Bromgehalt errechnet.

1. Harnuntersuchung.

Aschenlösung = 500 ccm. 1 ccm 0,1 normaler Silbernitratlösung entsprach 0,008 g Br.

für 10 ccm Lösung der Harnasche wurden verbraucht 4,46 ccm $\frac{n}{10}AgNO_3$

für 10 ccm Lösung der Harnasche wurden nach Entfernung des Broms verbraucht 4,14 ccm $\frac{n}{10}AgNO_3$

also für Bromid bei 10 ccm Lösung 0,32 ccm $\frac{n}{10}AgNO_3$

bei 500 ccm Lösung 16 ccm $\frac{n}{10}AgNO_3$ = 0,128 g Brom im l Harn.

Gesamthalogen	=	22,3 Millimole
Halogen - Br	=	20,7 Millimole
Bromid	=	1,6 Millimole

7,2 % des Gesamthalogens im Harn = Bromid.

2. **Liquoruntersuchung.**

Aschenlösung = 100 ccm

für 10 ccm Aschenlösung wurden verbraucht 0,97 ccm $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$

für 10 ccm Aschenlösung wurden nach Entfernung des Broms verbraucht 0,90 ccm $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$

also für Bromid
bei 10 ccm Lösung 0,07 ccm $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$

bei 100 ccm Lösung 0,7 ccm $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$

0,7 ccm $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$ = 0,0056 g Brom

Gesamthalogen	=	0,97 Millimole
Halogen - Br	=	0,90 Millimole
Bromid	=	0,07 Millimole

7,2 % des Gesamthalogens im Liquor = Bromid.

Es ergab sich also für Harn und Liquor ein übereinstimmendes Verhältnis vom Bromid zu den gesamten Halogenaequivalenten von 7,2 %.

Nach der angewandten Methode, wie nach der Größe der Ausschläge dürfte diese Uebereinstimmung des Verhältnisses vom Bromid zum Gesamthalogen bei Harn und Liquor wohl zufällig sein, da der Harn ja aus einer Zeitperiode stammte, die zwei Tage später lag als die Entnahme des Liquors. Zweifellos ist die Analyse des Harns zuverlässiger als die des Liquors. Berechnet man den Gesamthalogengehalt des Liquors für Kochsalz, so ergeben sich 0,84 % — ein ziemlich hoher Wert. Beim Harn dagegen würden sich 0,13 % Kochsalz entsprechend dem Gesamthalogengehalt ergeben, was ihn als sehr salzarm erscheinen läßt. Die Blutuntersuchung konnte der schwereren Veraschung wegen nicht einwandfrei durchgeführt werden. Trotzdem ließ die Titration erkennen, daß auch im Blut ein Teil des Halogens als Bromid vorlag.

Das Ergebnis der chemischen Untersuchung kann also folgendermaßen zusammengefaßt werden: In den Körperflüssigkeiten war kein unverändertes Bromural nachweisbar. Das anorganische Bromid betrug nach Ablauf von drei Tagen nach der letzten Bromuralgabe den 14. Teil der Gesamthalogenide im Harn und daher wohl auch in den Körperflüssigkeiten. Ohne Zweifel war zur Zeit der Bromuraleinnahme dieser Anteil noch wesentlich höher. Schätzt man ihn auch nur auf den 10. Teil, so wäre dies bei einer Einnahme von 20 Tabletten zu 0,3 g = 6 g Bromural, also 2 g Brom, der Aufnahme von 15 g Kochsalz entsprechend, einer durchaus plausiblen Größe. Die Befunde lassen sich also sehr wohl mit der Annahme vereinbaren, daß das aufgenommene Bromural rasch und fast vollständig in Bromid verwandelt wurde.

Bei der klinischen Beobachtung unseres Patienten ergab sich kein neurologischer Befund. Trotz der langdauernden Intoxikation wurde bei ihm weder Benommenheit noch irgendwelche Unsicherheit in den Bewegungen, besonders im Gang beobachtet. Im Gegenteil beweist seine Flucht aus der II. Medizinischen Klinik eine starke Aktivität und den vollen Besitz seiner Geistes- und Körperkräfte. Nur muß die Frage offen bleiben, welcher Art der Anfall war, der Veranlassung zur Bromuralverordnung gab. Ob der Anfall epileptischer Natur war oder als solcher aufgefaßt wurde, und ob man sich vom Bromural eine spezifische Wirkung versprach, kann nicht mehr festgestellt werden. Vielleicht wurde das Bromural auch nur als einfaches Beruhigungsmittel verordnet, denn seine akute Wirkung ist ja nur dem Molekül als Ganzes und nicht dem Brom zuzuschreiben. Die zweite Auffassung wird gerechtfertigt durch die Tatsache, daß trotz fortgesetzter Bromuraleinnahme, allerdings erst nach Verlauf von drei Jahren, von neuem Anfälle auftraten und sich dann häuften. Ferner ist bekannt, daß derartige Anfälle auch als Ausdruck chronischer Vergiftungszustände auftreten. Leider war die Zeit, in der der Patient in der Klinik beobachtet werden konnte, zu kurz, als daß das Wesen der Anfälle hätte näher erforscht werden können.

Da nach dem Untersuchungsergebnis der Körperflüssigkeiten das Bromural fast vollständig in Bromid verwandelt wurde, so müssen wir annehmen, daß die Vergiftungserscheinungen auch vom Bromid ausgehen. Die chronische Bromuralvergiftung stellt eine Verbindung der Bromuralwirkung mit der Bromidwirkung dar. Die Bromuralwirkung ist nur solange vorhanden, als Bro-

mural eingenommen wird. Dies sehen wir an akuten Vergiftungen, wo die Wirkung aufhört, sobald das Bromural zerlegt ist. Das dabei entstehende Bromid wird langsam aus dem Körper ausgeschieden und wirkt wohl kaum schädigend. Die fortgesetzte Bromuraleinnahme dagegen, die zur chronischen Vergiftung führt, veranlaßt ständig neue Bromidbildung im Körper. Da die Nieren das Bromid nur sehr langsam ausscheiden können, kommt es zur Bromidanhäufung. Diese wirkt natürlich wie eine Vergiftung mit Kalium- oder Natriumbromid, macht also müde und benommen, verstärkt demnach die Bromuralwirkung. Ueberdies kann eine anhaltende Einwirkung höherer Bromidkonzentrationen in den Körperflüssigkeiten vielleicht auch schwer reversible Störungen vor allem an den Elementen des Nervensystems setzen und damit einen Zustand abnormer Reaktionsformen auf psychischem oder somatischem Gebiete herbeiführen. (Bromismus). Offenbar tritt dieser Charakter der Wirkung bei der chronischen Bromuralzufuhr immer mehr hervor. Die akuten Wirkungen des Bromurals schwächen sich nach häufig wiederholten Gaben sichtlich ab oder verschwinden ganz; es ist möglich, sogar wahrscheinlich, daß dies mit einem beschleunigten Abbau des Bromurals zusammenhängt. Wieweit das suchtartige subjektive Bedürfnis nach Bromural wiederum aus einer solchen Aenderung von Stoffwechselvorgängen hervorgehen mag, entzieht sich vorläufig unserem Urteil.

Die Anzahl der in der Literatur verzeichneten Fälle chronischer Bromuralvergiftung ist verhältnismäßig sehr gering.

1. Lewin[5]) berichtet von einem Manne, der anfangs abends zwei, später steigend 10, 20, dann 30 Tabletten à 0,3 g einnahm. Das bedeutet zuletzt eine Aufnahme von 9 g Brom täglich. Es traten Sprach- und Reflexstörungen ein. Außerdem zeigte sich örtliche und zeitliche Desorientierung und Unsicherheit im Gehen. Durch Entzug des Bromurals sollen die Symptome geschwunden sein.
2. Lewin[5]): Eine Frau, die mit Bromural Mißbrauch trieb, nahm täglich 20 bis 30 Tabletten, also 6 bis 9 g Bromural. Sie wurde schläfrig und benommen.
3. Zetlin[6]) teilt mit, daß sich bei einer 36jährigen Frau nach zweijährigem Abusus von 6 bis 9 g Bromural ein pustulöses Exanthem einstellte, mit Benommenheit und vermehrtem Schlafbedürfnis.

4. Sattler[7]) veröffentlicht folgenden Fall: Ein 42jähriger Kaufmann, Nichtraucher, mäßiger Trinker, nahm wegen Nervosität ungefähr 10 Jahre lang Bromural, anfangs 10 Tabletten, später 20 bis 30 à 0,3. Im elften Jahre nahm das Sehvermögen ab und es stellten sich Schwindel und Schwäche in den Beinen ein. Die Aussprache war verwaschen. Nach Aufnahme in die Klinik bat der Patient um Bromural zur Beruhigung.

   Während der Bromuralentziehung traten starke Aufregungszustände, Schlaflosigkeit und Zwangsvorstellungen ein. Am achten Entziehungstage war der Patient ruhiger und machte einen vollkommen geordneten Eindruck. Bei der Entlassung fühlte er sich wohl und später bei der Nachuntersuchung gab er an, den Bromuralgenuß vollkommen aufgegeben zu haben.

5. Stern[8]) veröffentlicht eine Intoxikation nach 20tägigem Bromuralgebrauch. Ein 39jähriger Soldat nahm nach einer Grippe 14 Tage lang je 5 Tabletten à 0,3 g. Wegen eines Fieberrückfalles wurde die Dosis zuerst auf 12 Tabletten pro Tag und in den letzten drei Tagen auf je 20 Tabletten gesteigert. Daraufhin zeigten sich Desorientierung, Euphorie, verwaschene Sprache, vereinzelte Größenideen, schlaffe Gesichtszüge, Zittern der Zunge und Schriftstörungen. Der Gang war leicht ataktisch. Der Patient wurde aus dem Feldlazarett mit dem Befund „Progressive Paralyse“ ins Heimatlazarett verlegt. Dort erfolgte schnelle Heilung.

6. Fall von Rylander[9]): Eine 30jährige Frau nahm längere Zeit hindurch Bromural, zuletzt bis 20 Tabletten. In den letzten Wochen machte sie unnötige Einkäufe, es zeigten sich Gedächtnisstörungen, Urteilslosigkeit, Reizbarkeit, angedeutete Größenideen und Doppeltsehen. Ein Bild der paralytischen Demenz mit leichter Euphorie.

7. Aus Pohlisch-Panse[10]): W. K., 67jähriger Schneidermeister, Trinker, der im Beruf tüchtig ist, verbrachte 7 Monate in Wittenau und lebte nach seiner Entlassung abstinent. Er nahm aber ab und zu Bromural. Nach einem Jahr nahm er es regelmäßig und steigerte rasch auf 20 Tabletten. Häufige Ohnmachten und Benommenheit gaben Veranlassung zu seiner wiederholten Aufnahme in Wittenau. Als weitere Symptome der Bromuralsucht zeigten sich dort zeitliche Desorientiertheit und Zittern. Der Patient sagte, daß ihm wüst im Kopf sei und daß er nicht mehr zuschneiden könne. Er

suchte nach Worten, sein Gang war müde, ebenso wie seine Stimme. Nach 8 Tagen wurde er, nachdem er gut erholt war, entlassen.

Nach seiner Entlassung nahm er abermals Bromural wegen starken Zitterns und steigerte allmählich wieder auf 20 Tabletten. Nach ungefähr zwei Jahren wurde er täglich müder und schwächer und schlief im Sitzen ein. Die Nadel fiel ihm aus der Hand, er war appetitlos und lag zuletzt dauernd auf dem Sofa. Er verlangte von sich aus den Arzt.

Der Patient kam wiederum nach Wittenau. Dort gab er an, daß ihn das Bromural zunächst sehr erfrischt hätte, ohne dieses hätten seine Hände gezittert. Erst in der letzten Zeit hätte er ein dumpfes Gefühl im Kopf bekommen und bei der Arbeit schwarze Punkte vor den Augen gesehen.

Während der Bromuralentziehung zeigten sich Unruhe und Verstörtheit. Allmählich begann der Patient sich zu erholen, das Zittern ließ sehr nach. Die Entlassung erfolgte nach zwei Monaten, nachdem keine psychischen Resterscheinungen mehr vorhanden waren.

Bei den bisher erwähnten Fällen wurden nur Vergiftungsbilder beschrieben, die ausnahmslos durch Bromuralmißbrauch hervorgerufen waren. Die folgenden sind Mischvergiftungen, bei denen auch andere bromhaltige Medikamente eingenommen wurden. Die Fälle 8 bis 13 sind aus Pohlisch-Panse, Schlafmittelmißbrauch[10]) entnommen.

8. Kassiererin einer Bar, die intelligent aber sehr stimmungslabil war, nahm, da sie am Tage schlafen mußte und schwer einschlafen konnte, Bromural. Anfangs nahm sie nur eine Tablette, kam nach ungefähr 2 Jahren auf 5 Tabletten und blieb ungefähr ein Jahr bei dieser Menge. Die Wirtin des Mädchens stellte eine weitere Dosensteigerung als wahrscheinlich hin. Nach im ganzen dreijährigem Bromuralgebrauch traten die ersten Intoxikationssymptome auf. Das Mädchen fiel durch Verrechnungsfehler auf, ließ sich Geld aus der Kasse stehlen, schrieb mit unnatürlich großen Buchstaben, machte vieles verkehrt. Sie wurde daraufhin aus ihrer Stellung entlassen. In kurzer Zeit soll sie 300 Mark für unnötige Dinge ausgegeben haben. Nach einem weiteren Jahr erfolgte die Aufnahme in die Charité. Die Patientin war dösig, taumelig, schlaftrunken und schlecht ernährt. Bei der Anamnese gab

sie an, daß sie seit 14 Tagen müde, vergeßlich, mißmutig, lebensüberdrüssig und verschwenderisch sei. Sie habe eine Zerstörungswut, sie hätte Möbelstücke der Wirtin demoliert. In einem Warenhaus habe sie Tomaten gestohlen, diese aber außerhalb fortgeworfen. Sie selbst führt ihren Zustand auf Bromuralmißbrauch und Syphilis zurück. Die Infektion liege neun Jahre zurück, seitdem hätte sie vier Salvarsan-Wismutkuren durchgemacht. Auffallend war die sexuelle Distanzlosigkeit gegenüber den Aerzten auf der Abteilung. Neurologisch und internistisch war die Patientin ohne besonderen Befund. Die Liquoruntersuchung zeigte positives Ergebnis. Es erfolgte Bromuralentziehung, bei der Erregungszustände auftraten und mehrere Kuren, durch die der Liquor weitgehend saniert wurde.[10])

9. Sch. W., 34jähriger Schneider, nahm gegen Nervosität mindestens drei Jahre Brom und Bromural. Es entstand ein Bromausschlag, der neun Monate dauerte. Dieser trat nach kurzer Zeit wieder auf und dauerte dann 8 Monate. Im Krankenhaus, wo der Patient zwei Monate behandelt wurde, zeigte er sich psychisch geordnet. Im Urin wurde Brom nachgewiesen.

   Bei der Bromentziehung traten Erregungszustände auf. Noch nach 28 Tagen konnte Brom im Urin nachgewiesen werden.[10])

10. 36jährige Frau nahm mehrere Monate 10 bis 20 Tabletten Bromural, in den letzten Tagen außerdem 0,1 Luminal. Eine Woche vor der Krankenhausaufnahme zeigten sich Gleichgewichtsstörungen und stammelnde Sprache. Bei der Aufnahme wurden starkes Zittern, unsicherer Gang, undeutliche Schrift und verminderte Reflexe konstatiert. Die Patientin hatte paranoide und halluzinatorische Erlebnisse.[9])

11. 30jähriger Friseur, nahm nach Alkoholentziehung Luminal, dann Bromural, von letzterem allmählich 50 bis 60 Tabletten. Nach Einnahme von 10 Tabletten am Morgen entstand leichter Rausch, dabei Ruhe, Selbstsicherheit und Arbeitsfähigkeit. Sobald die Wirkung verschwand, wurden abermals 10 Tabletten eingenommen. Allmählich traten Gedächtnisstörungen auf. Bei der Krankenhausaufnahme war die Sprache paralytisch. Während der Entziehung traten Zuckungen in den Extremitäten und Krampfgefühle auf.[9])

12. 38jähriger Mann nahm seit Jahren Schlafmittel, anfangs 0,5 Veronal, später Brom, zuletzt mehrere Tabletten Bromural. Schließlich traten Gehörshalluzinationen auf. Bei der Aufnahme war der Patient leicht ermüdbar, schwer besinnlich, löste selbst einfache Rechenaufgaben nicht, war ängstlich, sah Leute im Raum und hörte Stimmen. Zwei Tage später war Besserung eingetreten.[9])

13. Ein Fall schwerer chronischer Adalinvergiftung: Die 50jährige Gattin eines Fabrikdirektors wurde ungefähr 5 Monate wegen einer chronischen Adalinvergiftung in der Charité behandelt. Es handelte sich um eine intelligente, gesellschaftlich gewandte, beliebte, gefällige, energische und zielbewußte Frau. Vor ihrer Ehe bekleidete sie eine Stelle als Einkäuferin für große Modegeschäfte und war auch als Direktrice tätig. Sie besaß, wenn auch geringe, psychopathische Eigenschaften. In ihrer Jugend war sie sehr empfindsam und hatte Angst vor Scheintod. Durch Betrug wurde die Familie um ihr ansehnliches Vermögen gebracht, was zu ehelichen Auseinandersetzungen führte und zum seelischen Zusammenbruch der Frau. Von da an kam sie in nervenärztliche Behandlung im Sanatorium und ambulant. Durch ihren Apotheker wurde ihr Adalin als harmloses Schlafmittel empfohlen. Vom Januar 1923 an nahm sie Adalin regelmäßig. Erst 0,25 g, dann 0,5 g. Im Jahre 1924 war sie auf 2,5 g gekommen. In diesem Jahr zeigten sich die ersten Vergiftungserscheinungen, wie torkeliger Gang und Dösigkeit. Sie verlor im Gespräch den Faden, wiederholte sich und antwortete zusammenhanglos. Auch bekam sie wiederholt Ohnmachtsanfälle. Da die Wirkung des Adalins der Patientin nicht mehr ausreichte, nahm sie es auch am Tage und war 1927 bis auf 5 g gekommen. Jetzt kam es zum Auftreten von generalisierten Krampfanfällen und den verschiedenartigsten Halluzinationen. 2 Jahre lang traten diese Krampfanfälle dreiwöchentlich auf. Von 1929 bis 1931 zeigten sie sich alle 6 Wochen. Gegen Ende 1930 nahm die Patientin 2 g Phanodorm abwechselnd mit 5 g Adalin. Das Bedürfnis nach Schlafmitteln ist bei der Patientin immer mehr gestiegen, um zu „vergessen". Sie erreichte mit dem Mittel ihren Zweck, bemerkte ihre Wesensveränderung nicht und maß den Anfällen keine Bedeutung bei. Jedes Mittel war ihr zur Erlangung des Adalins recht.

Ende 1931 suchte die Patientin die Poliklinik auf, um

sich ein billiges Schlafmittel verschreiben zu lassen. An demselben Tage erfolgte ihre Charitéaufnahme. Sprache und Gang der Patientin waren ohne gröbere Störungen. Abends wurde die Patientin ängstlich, klammerte sich an den Arzt, ließ sich aber dann beruhigen.

Während der Adalinentziehung wurden Angstgefühl, Zittern der Hände und der Zunge und Zuckungen der Gesichtsmuskeln festgestellt. Nach mehrmaligem ängstlichem Aufschrecken, kam es zu einem generalisierten epileptischen Anfall. Danach war die Patientin schlaftrunken und verkannte mehrere Personen. Das Zucken der Finger und der Armmuskulatur wurde allmählich geringer. Die Patientin war weinerlich, ängstlich, leicht versonnen. Die Merkfähigkeit war ungestört. Nach und nach waren die Reflexe wieder erzielbar. Nach 14 Tagen stellte sich die normale Bewußtseinshelligkeit wieder ein, und das Gefühl der Denkhemmung verschwand. Die Patientin war in gedrückter Stimmung und begrüßte die Besserung nicht, da sie sich wieder mit der Realität auseinandersetzen müßte, doch hatte sie keine Angst mehr. Dreieinhalb Monate später traten keine epileptischen Anfälle mehr auf, und es zeigten sich auch sonst keine Resterscheinungen der Intoxikation mehr. Eine erhebliche Gewichtszunahme mit gleichzeitiger Besserung der Labilität konnte konstatiert werden. Ab Januar 1932 war die Patientin ganz schlafmittelfrei. Anfang Juni 1932 wurde sie nach Hause entlassen, hielt sich aber noch regelmäßig jede Woche auf der Station auf. Sie litt sehr unter der wirtschaftlichen Not. Nach einer Pfändung Ende September 1933 machte sie einen Selbstmordversuch mit 2 g Phanodorm und 4 g Veramon, die sie zu diesem Zweck gekauft hatte. Die Behandlung der schweren Intoxikation erfolgte ebenfalls in der Charité. Die Patientin wurde erst ausgeglichener, nachdem ihre Tochter als Ernährerin der Familie eine wirtschaftlich bessere Position erhalten hatte.[10])

Bei allen erwähnten Vergiftungsfällen der Literatur findet sich weitgehende Uebereinstimmung der Bromuralwirkung bei fortgesetztem Einnehmen. Wir sprechen hier nur von den Fällen 1—8, denn nur diese sind ausschließliche Bromuralintoxikationen und können deshalb zum Vergleich mit unserem Bromuralvergiftungsfall herangezogen werden. In allen Fällen zeigt sich Be-

nommenheit, Müdigkeit, Schwäche und Unsicherheit im Gehen. Sprach- und Reflexstörungen treten häufig auf. In einem Fall wird ein pustulöses Exanthem hervorgerufen, auch Abnahme des Sehvermögens finden wir als Folgeerscheinung von Bromuralmißbrauch.

In keinem Fall der Literatur zeigt sich trotz fortgesetzter Bromuraleinnahme völlige Klarheit und körperliche Frische, wie bei dem von uns beschriebenen Fall des Patienten G. v. R., trotzdem dieser zuletzt Dosen von annähernd 8 g pro Tag eingenommen haben soll. Eine Erklärung für diese Erscheinung ist nur möglich, wenn wir annehmen, daß es durch die besonders kräftige Konstitution des Patienten noch nicht zu weiteren Vergiftungssymptomen gekommen war. Die Anfälle, die einerseits zur ersten Bromuralverordnung geführt hatten, waren später die Veranlassung zur Einlieferung ins Krankenhaus und zum Bromralentzug. Vielleicht hätte weitere Bromuraleinnahme auch sonst zu körperlichem Verfall und zu denselben Müdigkeits- und Schwächeerscheinungen geführt, wie sie bei den anderen chronischen Bromuralvergiftungsfällen sich gezeigt hatten. Daß die Konstitution bei diesen Vergiftungserscheinungen eine wesentliche Rolle spielt, sehen wir sehr deutlich an Fall 5, wo schon nach 20tägigem Bromuralgebrauch von zuletzt 6 g Symtome auftraten, die zu der Fehldiagnose „Paralyse“ führen konnten.

Leider stehen uns bei den erwähnten Literaturfällen keine Ergebnisse über die Untersuchungen der Körperflüssigkeiten zur Verfügung, so daß ein Vergleich mit unserem Fall in dieser Hinsicht nicht möglich ist.

Jedoch läßt sich aus Tierversuchen ein Einblick in das Verhalten des Bromurals gewinnen. Sehr aufschlußreich sind die Versuche von S. Takeda[11]), ebenso wie die von J. Kwan.[12])

Die Methodik stimmt bei beiden Autoren ungefähr überein. Die Gewebe wurden fein zermahlen, mit 95%igem Alkohol im Soxhlet'schen Extraktionsapparat ausgezogen. Der alkoholische Auszug wurde eingedampft, mit Wasser aufgenommen und ohne vorherige Filtration mit Aether ausgeschüttelt. So wurden von jedem Organ oder Gewebe drei Fraktionen erhalten:

Fraktion I (Rückstand der Soxhlet. Extraktion, bromiertes Eiweiß)
Fraktion II alkohollöslicher Teil, aber ätherunlöslicher Teil = Bromide
Fraktion III ätherlöslicher Teil = Bromural.

Brombestimmung: Veraschung mit Soda, Lösen in Wasser, Neutralisieren mit Salpetersäure, Versetzen mit Chlorwasser und Ausschütteln mit Chloroform. Kolorimetrie auf Grund der gelbbraunen Färbung des Chloroforms.

Sieben Versuche am Kaninchen.[11])

1. **1 g** Bromural; Untersuchung 20 Min. nach Eingabe
kg Körpergewicht (10 Min. nach eingetretenem Schlaf.)

Organe	Alkoholauszug mg % Br	Aetherauszug mg % Br	Summe mg % Br
Gehirn	1,1	2,3	3,4
Leber	12,1	0,6	12,8
Muskel	0,6	0,6	1,2

2. **1 g** Bromural; Untersuchung 25 Min. nach Eingabe
kg Körpergewicht (10 Min. nach eingetretenem Schlaf.)

Organe	Alkoholauszug mg % Br	Aetherauszug mg % Br	Summe mg % Br
Gehirn	1,1	3,2	4,3
Leber	14,0	1,1	15,1
Blut	8,1	0,5	8,6
Muskel	0,8	0,8	1,6

3. **1,4 g** Bromural; Tod nach 1 Stunde.
kg Körpergewicht

Organe	Alkoholauszug mg % Br	Aetherauszug mg % Br	Summe mg % Br
Gehirn	7,0	8,0	15,0
Leber	30,0	6,0	36,0

4. **1 g** Bromural; das betäubte Tier wird nach 16 Stunden
kg Körpergewicht getötet und untersucht.

Organe	Alkoholauszug mg % Br	Aetherauszug mg % Br	Summe mg % Br
Gehirn	11,6	3,2	14,8
Blut	95,2	0,8	96,0
Leber	24,9	0,3	25,2
Muskel	10,3	0,5	10,8

5. **1 g** Bromural; das erwachte Tier wird nach 16 Std.
kg Körpergewicht getötet.

Organe	Alkoholauszug mg % Br	Aetherauszug mg % Br	Summe mg % Br
Gehirn	11,3	2,2	13,5
Blut	59,6	0,7	60,3
Leber	22,3	0,3	22,6 *)
Muskel	10,4	0,4	10,8
Fett	30,9	0,4	31,3

*) Im Original falsch 10,8.

6. **1,6 g** Bromural; das Tier wird nach 18 Std. tot
kg Körpergewicht gefunden und untersucht.

Organe	Alkoholauszug mg % Br	Aetherauszug mg % Br	Summe mg % Br
Gehirn	12,5	12,5	25,0
Leber	20,7	5,0	25,7
Fett	20,7	2,2	22,9
Muskel	8,6	2,2	10,8

7. **2 g** Bromural; das Tier wird nach 15½ Std. in tie-
kg Körpergewicht fem Schlaf getötet und untersucht.

Organe	Alkoholauszug mg % Br	Aetherauszug mg % Br	Summe mg % Br
Gehirn	14,1	5,4	19,5
Leber	21,3	1,0	22,3
Blut	56,7	0,3	57,0
Muskel	11,2	2,0	13,2

Aus den Versuchen ergibt sich also, daß das aetherlösliche Brom, das Bromural, sich immer im Gehirn in überwiegender Menge findet. Die größten Bromidmengen dagegen werden im Blut und in der Leber nachgewiesen, während Gehirn und Muskeln nur wenig davon enthalten. Je größer der Zeitraum von der Bromuralfütterung bis zur Untersuchung der Tiere ist, umso weiter ist die Bromuralzersetzung und die Bromidbildung fortgeschritten. Diese geht im Gehirn nur langsam, in der Leber schnell und weitgehend vor sich. Aus der verhältnismäßig geringen Fähigkeit des Kaninchenhirns, Bromural zu zerstören, erklärt sich die Tatsache, daß die hypnotische Wirkung des Bromurals sich über genügend lange Zeit erstreckt. Takeda[11]) kommt auf Grund der Versuche zu dem Schluß, daß das Bromural als solches, d. h. das unzersetzte Molekül eine schlafmachende Wirkung ausübt. Seine relative Harmlosigkeit soll es seiner leichten Zerstörbarkeit in der Leber und wahrscheinlich auch in den anderen Geweben verdanken. Weiterhin läßt sich jedoch aus den Analysen ersehen, daß die Menge des aetherlöslichen Broms in den Fällen besonders hoch ist, wo die Tiere der Vergiftung erlagen.

Aehnliche Versuche, die von J. Kwan[12]) ausgeführt wurden, gewähren einen Einblick in das Verhalten des Bromurals, des Adalins und des Neuronals beim Kaninchen und beim Hunde in der ersten Zeitperiode nach der Zufuhr.

1. Untersuchung der Gehirnsubstanz von Kaninchen nach Bromuralgaben

Dosis	Zeit	Wasserauszug mg % Br	Aetherauszug mg % Br	Summe mg % Br
1,0 g/kg	10 min	2,3	6,3	8,6
1,0 g/kg	18 min	1,7	3,6	5,3
1,0 g/kg	23 min	2,5	4,3	6,8
1,0 g/kg	40 min	1,4	4,4	5,8
1,5 g/kg	20 min	3,5	4,7	8,2
1,5 g/kg	38 min	3,4	5,0	8,4
4,0 g/kg	55 min	1,9	9,2	11,1 Kaninchen tot

2. Untersuchung der Gehirnsubstanz von Kaninchen nach Adalingaben

Dosis	Zeit	Wasserauszug mg % Br	Aetherauszug mg % Br	Summe mg % Br
1,0 g/kg	10 min	2,5	—	2,5
1,0 g/kg	30 min	2,2	3,8	6,0
1,0 g/kg	40 min	1,4	3,7	5,1
1,0 g/kg	60 min	1,5	4,0	5,5
1,5 g/kg	20 min	2,4	6,5	8,9
1,5 g/kg	45 min	2,9	5,4	8,3
4,0 g/kg	88 min	2,4	7,9	10,3 Kaninchen tot

3. Untersuchung der Gehirnsubstanz von Kaninchen nach Neuronalgaben

Dosis	Zeit	Wasserauszug mg % Br	Aetherauszug mg % Br	Summe mg % Br
1,0 g/kg	6 min	—	8,0	8,0
1,0 g/kg	10 min	2,6	5,3	7,9
1,0 g/kg	10 min	2,6	5,7	8,3
1,0 g/kg	12 min	3,4	13,34	16,74
1,0 g/kg	15 min	3,4	9,4	12,8
1,0 g/kg	33 min	2,5	8,4	10,9
1,5 g/kg	4 h	5,0	17,5	22,5 Kaninchen tot

4. Untersuchung der Gehirnsubstanz von Hunden nach Bromuralgaben

Dosis	Zeit	Wasserauszug mg % Br	Aetherauszug mg % Br	Summe mg % Br
0,5 g/kg	5 h	0,6	5,6	6,2 *)
0,5 g/kg	5 h	0,7	4,8	5,5 *)
0,5 g/kg	24 h	5,2	0,95	6,15*) Hund erwacht

5. Untersuchung der Gehirnsubstanz von Hunden nach Adalingaben

Dosis	Zeit	Wasserauszug mg % Br	Aetherauszug mg % Br	Summe mg % Br
0,5 g/kg	5 h	0,8	6,6	7,4 *)
0,5 g/kg	5 h	0,65	7,25	7,90 *)
0,5 g/kg	24 h	4,05	2,2	6,25*) Hund erwacht

6. Untersuchung der Gehirnsubstanz von Hunden nach Neuronalgaben

Dosis	Zeit	Wasserauszug mg % Br	Aetherauszug mg % Br	Summe mg % Br
0,5 g/kg	5 h	1,15	12,3	13,45 *)
0,5 g/kg	5 h	0,85	15,65	16,5 *)
0,5 g/kg	24 h	5,75	8,65	14,4 *)

*) Die Zahlen sind die Mittelwerte aus gut stimmenden Doppelanalysen.

Aus den Versuchen Kwan's[12]) ergibt sich also, daß das organische Brom auch im Gehirn des Hundes während des Schlafes das Bromid übertrifft, ja sogar erheblich mehr als beim Kaninchen. Die Befunde an den Kaninchen stimmen für Bromural mit denen Takeda's[11]) völlig überein, soweit der kürzere Zeitraum, der zur Untersuchung kam, ein Urteil erlaubt. In diesem Rahmen erweitern die Untersuchungen das für Bromural festgestellte Verhalten im Prinzip auch auf Adalin und Neuronal. Im Hundehirn erfolgte der Abbau des organischen Broms langsamer als im Kaninchenhirn. In Experimenten mit zerkleinerten tierischen Geweben im Brutschrank fanden Takeda[11]) und Kwan[12]) nach Zufuhr von Bromural, Adalin oder Neuronal übereinstimmend eine rasche Abspaltung des organischen Broms durch die Leber, eine sehr viel geringere durch das Gehirn.

Besondere Versuche widmete Takeda[11]) der Erforschung der kumulativen Wirkung des Bromurals.

5 Kaninchen A, B, C, D und E erhielten jeden zweiten Tag je $\frac{0{,}1 \text{ g Bromural}}{\text{kg Körpergewicht}}$.

Kaninchen A wurde 48 Stunden nach der 11. Applikation, die es gut vertrug, getötet, B nach der 12. Kaninchen C wurde 40 Minuten nach der 18. Applikation, während es tief betäubt war, getötet. D und E taumelten von der 21. Applikation jedesmal nach der Medikation, bei der 21. Applikation bekamen sie 0,2 g Bromural pro kg. Daraufhin schliefen sie eine Stunde lang, von der 24. Applikation ab erhielten sie wieder 0,1 g pro kg und 48 Stunden nach der 32. Applikation wurden die beiden getötet. Die Analysen erfolgten direkt nach dem Tode.

5 Versuche an Kaninchen:[11])

Kaninchen	g Gewicht des Gehirns	Aetherauszug mg % Br	Br Rückstand mg % Br	Summe mg % Br
C	8,6	1,98	32,21	34,19
A	9,6	—	21,67	21,67
B	9,4	—	26,38	26,38
D	9,8	—	27,04	27,04
E	10,3	—	25,63	25,63

Nur im Gehirn des Kaninchens C, das 40 Minuten nach der 18. Applikation, noch tief betäubt, getötet wurde, konnte Bromural nachgewiesen werden. Bei allen anderen war das Bromural schon vollständig in Bromid umgesetzt worden.

Aus den Versuchen ergab sich ferner eine Ueberempfindlichkeit des Kaninchens gegen kleine Bromuralmengen nach mehrmaligen Applikationen. Diese Ueberempfindlichkeit wird als Folge der Bromidanhäufung im Gehirn gedeutet.

Die Darreichung nicht schlafmachender Bromuraldosen während längerer Zeit bewirkte also beim Kaninchen schließlich doch Einschläferung.

Der Gehalt an organischem Brom ist bei einem mit kleinen Dosen narkotisierten, also chronisch vergifteten Kaninchen kleiner als bei einem Kaninchen, das auf einmal durch größere Bromuralzufuhr hypnotisiert wurde. Takeda[11]) nimmt deshalb an, daß das anorganische Bromid im Gehirn die Wirkung des Bromurals verstärkt, was ja allen bekannten Erfahrungen durchaus entspricht.

Ebenso bedeutete bei unserem Patienten G. v. R. der Nachweis der Bromidanhäufung in den Körperflüssigkeiten eine Klärung des chronischen Vergiftungszustandes.

Wenn man nun bedenkt, daß die erwähnten Versuche aus einer Zeit stammen, in der man wegen der verhältnismäßig kurzen Existenz des Bromurals keine praktischen Erfahrungen über seine Wirkungsweise haben konnte, so ist es um so bemerkenswerter, daß sich die Ergebnisse des Tierversuches ihrem Inhalte nach mit den Erfahrungen decken, die im Laufe der Jahre an Vergiftungsfällen gesammelt wurden.

Bei der chronischen Anwendung bromhaltiger Mittel muß den Erfahrungen entsprechend immer mit Bromidanhäufung gerechnet werden. Mögen Einzeldosen dieser Mittel auch noch so harmlos sein, so kommt es sowohl beim Bromural, beim Adalin als auch bei den weniger bekannten, wie Abasin[10]), stets zur Bromidkumulation mit allen dargestellten Folgeerscheinungen.

Literaturverzeichnis.

1.	Dr. Hans Krieger und Dr. v. d. Velden	Zur Beruhigungs- und Einschläferungstherapie, Dt. Med. Wochenschr. 1907.
2.	E. Rieger	Münchner Med. Wochenschr. 1911, Nr. 5.
3.	Dr. A. Müller	Dt. Med. Wochenschr. 1911, Nr. 8.
4.	Karl Meyer-Nobel	Methode der Brombestimmung, Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakologie 1928, Bd. 130 S. 362.
5.	L. Lewin	Gifte und Vergiftungen, Berlin 1929.
6.	Zetlin	aus Polisch und Panse „Schlafmittelmißbrauch.“
7.	Sattler	Klin. Monatsbl. f. Augenheilkunde, 1923 Bd. 70.
8.	Stern	Zeitschrift für d. ges. Neurologie und Psychiatrie, Bd. 45.
9.	Rylander, Stockholm	aus Pohlisch und Panse „Schlafmittelmißbrauch“.
10.	Dr. Kurt Pohlisch und Dr. Friedrich Panse	Schlafmittelmißbrauch, Leipzig 1934.
11.	S. Takeda	Arch. intern. de Pharmacodynamie, 1911 und 1913.
12.	Dr. J. Kwan	Arch. intern. de Pharmacodynamie, 1912.

Hierdurch erlaube ich mir, Herrn Professor Dr. Heubner für die Ueberlassung der Arbeit sowie für die liebenswürdige Unterstützung während ihrer Ausführung meinen herzlichsten Dank zu sagen.

Lebenslauf.

Am 15. Januar 1911 bin ich in Hamburg als Tochter des Studienprofessors Dr. Joseph Unna geboren. In Kattowitz (O.-S.) besuchte ich das städtische Mädchenlyzeum bis zur Abstimmung im Jahre 1921. Als Kattowitz polnisch wurde, erfolgte die Uebernahme meines Vaters in den bayerischen Staatsdienst. Von da an besuchte ich das Mädchenrealgymnasium in Nürnberg, das ich Ostern 1930 mit dem Reifezeugnis verließ. Ich widmete mich dann 8 Semester hindurch dem Studium der Zahnheilkunde an den Universitäten Würzburg und Berlin. Im Herbst 1931 bestand ich das Physikum und im Dezember 1933 das zahnärztliche Staatsexamen. Nach Beendigung meines 8. Studiensemesters bildete ich mich bei verschiedenen Zahnärzten in zahnärztlicher Technik aus.